

⑬ BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENTAMT

⑫ Gebrauchsmuster

⑩ DE 296 11 336 U 1

⑤ Int. Cl. 6:
C 12 M 3/06

~~C 12 M 1/12~~
~~B 01 D 61/18~~

⑪ Aktenzeichen:	296 11 336.0
⑫ Anmeldetag:	28. 6. 96
⑬ Eintragungstag:	19. 9. 96
⑭ Bekanntmachung im Patentblatt:	31. 10. 96

⑦ Inhaber:

Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH
(GBF), 38124 Braunschweig, DE

⑧ Vertreter:

Patentanwälte Dr. Boeters, Bauer, Dr. Meyer, 81541
München

⑤ Filtrationsvorrichtung

DE 296 11 336 U 1

BEST AVAILABLE COPY

BOETERS & BAUER

PATENTANWÄLTE
EUROPEAN PATENT ATTORNEYS

BEREITERANGER 15
D-81541 MÜNCHEN

PAe BOETERS & BAUER
BEREITERANGER 15, D-81541 MÜNCHEN

DIPL.-CHEM. DR. HANS D. BOETERS
DIPL.-ING. ROBERT BAUER
PHYS. DR. ENNO MEYER

TELEFON: (089) 65 00 86
TELEFAX: (089) 65 39 82
TELEGRAMME: PROVENTION, MÜNCHEN

28. Juni 1996/pl

Unser Zeichen: 8162-GBF

Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH (GBF)

Filtrationsvorrichtung

Die Erfindung betrifft eine Filtrationsvorrichtung zur schonenden kontinuierlichen Abtrennung von Gelöststoffen aus Suspensionen, insbesondere biologisch aktiven Proteinen oder Zellen, aus Zellsuspensionen und Kulturen, entsprechend dem Oberbegriff des Anspruchs 1.

In der Zellkulturtechnik werden Perfusionssysteme für die Filtration eingesetzt, in denen bei kontinuierlichen Perfusionsprozessen die tierischen Zellen im Reaktor zurückgehalten werden. Das sekretierte Produkt wird dabei mit dem verbrauchten Nährmedium kontinuierlich abgezogen. Dem Zellrückhalte- bzw. Zellseparationssystem kommt zentrale Bedeutung zu. Dabei gibt es für diese Anwendung eine Reihe von Separationssystemen, die jedoch alle spezifische Nachteile aufweisen:

Es können Spinfilter zur Filtration verwendet werden, die aus rotierenden, zylindrischen Sieben bestehen und in der Regel im Reaktor eingesetzt werden. Da sie mit der Zeit verstopfen, begrenzen sie jedoch die Kultivierungsdauer. Externe Spinfilter können dagegen wie alle externen Systeme abgekoppelt und gereinigt werden, ohne daß die Kultivierung unterbrochen werden muß. Allerdings bedingen externe Systeme

wieder einen erhöhten Aufwand. Ferner haben Spinfilter jedoch in jedem Fall den Nachteil, daß aufgrund der groben Maschenweite keine partikelfreie Lösung erhalten wird. Die Erntelösung muß deshalb vor der Weiterverarbeitung in einem weiteren Schritt filtriert werden. Spinfilter sind zudem nur begrenzt aufrüstbar bzw. vergrößerbar (scale-up-fähig), und ihre Investitionskosten sind für die Anwendung in kleinen Laborreaktoren relativ hoch.

Zum Einsatz gelangen ferner Sedimenter, mit denen jedoch aufgrund der geringen Dichteunterschiede zwischen Zellmaterial und umgebendem Medium nur geringe Perfusionsraten erzielt werden können. Ferner sind Sedimenter nur in relativ kleinem Maßstab einsetzbar und die Verweilzeit der Zellen im Separator ist überaus hoch. Dies kann zu unerwünschten Effekten führen, da die Bedingungen im Separator nicht den Kultivierungsbedingungen entsprechen. Weiterhin ist der Erntestrom prinzipiell nicht partikelfrei, so daß auch bei der Verwendung von Sedimentern eine Filtration als weiterer Verfahrensschritt nachgeschaltet werden muß.

Kontinuierliche Zentrifugen ermöglichen theoretisch kontinuierlichen Betrieb ohne einen "Clogging und Fouling-Effekt". Sie haben jedoch den Nachteil einer sehr hohen mechanischen Komplexität, verbunden mit überaus hohen Investitionskosten. Darüber hinaus können kontinuierliche Zentrifugen ebenfalls keine vollständige Klärung erzielen, so daß auch hier eine Filtration als weiterer Verfahrensschritt nachgeschaltet werden muß. Für den Einsatz an kleinen Laborfermentern sind die Investitionskosten zu hoch.

Ultraschallseparatoren ermöglichen theoretisch ebenfalls einen kontinuierlichen Betrieb ohne "Clogging und Fouling-Effekte". Sie können bisher jedoch nur in kleinem Maßstab eingesetzt werden und benötigen ebenfalls eine nachgeschaltete Filtration, da auch Ultraschallseparatoren

keine völlige Klärung erreichen können. Die Investitionskosten für Laborgeräte sind ebenfalls relativ hoch.

Demgegenüber ist die dynamische Mikrofiltration als einzige Filtrationstechnik in der Lage, eine im Prinzip vollständige Klärung der Lösung zu erzielen. Daher kann die partikelfreie Ernte beispielsweise direkt per Säulenchromatographie weiterbearbeitet werden.

Im Labormaßstab kann die dynamische Mikrofiltration beispielsweise über einen internen Hohlfaser-Membranrührer erfolgen. Allerdings können nur minimale Flußraten gefahren werden, um annehmbare Standzeiten zu erreichen. Dies erzwingt den Einsatz großer Membran- bzw. Filterflächen. Ein Aufrüsten oder "Scale-up" ist somit nicht möglich. Ferner wird die Kultivierungsdauer durch die Standzeit der Perfusionmembran begrenzt.

In der DE-PS 35 20 489 wird das sogenannte "BIOPEM"-System für die kontinuierliche Perfusion von Laborfermentern beschrieben. Diese bekannte Filtrationsvorrichtung umfaßt einen Behälter mit einer Filtermembran, einen oberhalb der Filtermembran angeordneten drehbaren Rührer, einen oberhalb der Filtermembran in den Behälter mündenden Einlaß und einen unterhalb der Filtermembran angeordneten Filtratauslaß. Dabei weist der Rührer einen Rührkern mit dreieckigem Querschnitt zur Erzeugung eines sich ständig ändernden Druckwechselfeldes auf der Membran auf. Nachteilig ist, daß der Rührkern zu hoher Turbulenz und ungleichförmigen hydrodynamischen Verhältnissen über der Membranfläche führt, was die Filtrationsleistung bei Anwendungen in der Zellkulturtechnik stark eingrenzt.

Weiterhin sind Querstromfiltrationsmodule bekannt, bei denen durch die Querstromfiltration ein Verblocken oder Fouling der Filtrationsmembran durch die mit der Querströmung

einhergehende Scherung verhindert werden soll. Das Einstellen einer wirksamen Wandscherkraft durch entsprechend hohe Strömungsgeschwindigkeiten ist jedoch automatisch mit hohen Druckverlusten verbunden. Aus diesem Grund variieren in solchen Systemen die Bedingungen signifikant entlang der Kanal- bzw. Membranlänge. Am Moduleingang herrscht zwangsläufig ein hoher Transmembrandruck, der in der Regel zu einer raschen Verblockung bzw. Verstopfen der Membran in dem Eingangsbereich führt. Durch die dem System inhärente Kopplung von Verweilzeit, Wandscherkraft und Transmembrandruck sind die Einstellungen von optimalen

Bedingungen für die Filtration hinsichtlich des Filters nicht möglich. Folglich wird die Leistungsfähigkeit derartiger Systeme durch die im Verlauf der Kultivierung zunehmende Membranverstopfung und Fouling-Effekte begrenzt.

Ferner sind Systeme zum Ernten von Batch-Kultivierungen bekannt, wobei hier in der Regel ebenfalls Zentrifugen und Querstrommikrofiltrationssysteme verwendet werden, die die im vorangegangenen beschriebenen Nachteile aufweisen. Zusätzlich werden in diesem Gebiet vereinzelt Scherfilter mit axialem Spalt eingesetzt. Bei Scherspaltfiltern mit axialem Spalt rotiert ein mit einer Mikrofiltrationsmembran bespannter Innenzylinder ähnlich einem Spinfilter in einem zum Teil ebenfalls mit einer Membran bespannten Außenzylinder. Diese Systeme sind jedoch nur begrenzt vergrößerungsfähig und führen zu Problemen bei der Logistik der großen membranbespannten Rotoren. Scherspaltfilter mit radialem Spalt haben Vorteile hinsichtlich der prinzipiellen Scale-up-Fähigkeit. Es ist aber mit diesen Systemen nicht möglich, optimale Bedingungen für die Filtration über die Membranfläche zu erzeugen, so daß ihre Anwendung mit empfindlichen tierischen Zellen ungeeignet ist.

Ferner sind Systeme zur dynamischen Affinitätsfiltration bekannt, wobei spezifische Affinitätsmembranen in konventionellen Querstrommodulen eingesetzt werden, um

partikelbelastete Lösungen direkt prozessieren zu können. Die inhomogenen Bedingungen in konventionellen Querstrommodulen führen jedoch zu einem über der Kanallänge unterschiedlichen Filtratstrom und damit zu einer ungleichmäßigen Ausnutzung der Bindungskapazität. Weiterhin wird die Leistungsfähigkeit eines derartigen Systems durch Gelschichtbildung und Fouling herabgesetzt.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, eine Filtrationsvorrichtung zu schaffen, die eine annähernd optimale Ausnutzung der Filterfläche und eine längere Standzeit aufweist.

Die Aufgabe wird durch die Merkmale des Anspruchs 1 gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen der Erfindung sind Gegenstand der Unteransprüche.

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Filtrationsvorrichtung mit mindestens einem Filtermittel, wobei auf der Retentatseite der Membran ein Mittel zur Erzeugung eines Scherfeldes angeordnet ist, das ein annähernd homogenes Scherfeld über den gesamten Querschnitt der Membran erzeugt. Als Filtermittel können verwendet werden: Ultrafiltrationsmembranen; Mikrofiltrationsmembranen; Siebe, Gewebe oder Sinterplatten aus Polymerkunststoffen, Stahl, Glas oder anderen Materialien; modifizierte Affinitätsmembranen; Kombinationen der genannten in Stapel oder Sandwich-Anordnung, insbesondere auch mit anderen Affinitätsmatrizes wie z.B. Gelbetten. Möglich wäre z.B. auch ein "Stack" aus einem Gelbett bestehend aus kleinen porösen Partikeln als Affinitätsträger, über dem eine Ultrafiltrations- oder Mikrofiltrationsmembran die eigentliche Filtrationsoberfläche darstellt. Vorzugsweise werden Ultrafiltrations-, Mikrofiltrations- sowie Affinitätsmatrizes, insbesondere Affinitätsmembranen, auf der Baasis von Mikrofiltrationsmembranen verwendet.

Vorzugsweise wird das Mittel zur Erzeugung eines Scherfeldes durch einen rotationssymmetrischen Rotor mit einem radial nach außen zunehmenden Abstand zur Membran zur Kompensierung der erhöhten Umfangsgeschwindigkeit und damit Erzeugung eines homogenen Scherfeldes gebildet. Einen bevorzugte Ausführungsform des rotationssymmetrischen Rotors ist der einfache konische Rotor, bei dem der Abstand (Spaltweite) s eine lineare Funktion des Radius r bildet. Es ist allerdings ausreichend, daß der Rotor nur im Bereich der Filtermembran diese lineare Abhängigkeit zeigt, d.h. der Konus kann auch ein Kegelstumpf sein. Die Filtermembran ist im allgemeinen planar und der Filter kann je nach Einsatz als Querstromfilter betrieben werden.

Vorzugsweise ist das Verhältnis der Spaltweite s zwischen Filtermembran und Rotor und dem Rotorradius r kleiner als 0,2, d.h. $s/r < 0,2$; vorzugsweise $< 0,05$. Der Konuswinkel ϕ liegt im Bereich $< 12^\circ$, vorzugsweise zwischen 3 und 5° . Vorzugsweise beträgt der Kegelwinkel ϕ des Rotorkonus ca. 4° .

Möglich ist auch die Abführung des Retentats bzw. Konzentrats durch eine in der Nähe der Achse angeordnete Auslaßöffnung oder durch die Achse selbst (Hohlwelle).

Um die Gesamtfilterfläche und damit die Filtrierleistung der Filtriervorrichtung zu erhöhen, ist es weiterhin möglich auch die Oberfläche des Rotorkonus oder -kegelstumpfs als Filter auszulegen, beispielsweise indem die Oberfläche mit einer entsprechenden Porosität versehen wird. Das erzeugte Scherfeld wirkt in diesem Fall auf beide Oberflächen, nämlich der planaren Oberfläche des eigentlichen Filters und der als Filter gestalteten Oberfläche des Konus. Das in dem in diesem Fall hohlen Rotor anfallende Filtrat kann beispielsweise über die oben genannte Hohlwelle abgeleitet werden. Vorteilhafterweise kann so die aktive, zur Verfügung stehende Filterfläche vergrößert werden, ohne daß die Vorrichtung

selbst vergrößert werden muß, wobei die Vorteile des Scherfeldes erhalten bleiben.

Aus den erfindungsgemäßen Filtrationsvorrichtungen können durch Hintereinanderschalten (Stack-Anordnung) oder Parallelschalten Filtrationssysteme gebildet werden. Mit anderen Worten, die Leistung des Filtrationssystems kann dem Bedarf angepaßt werden.

Durch die erfindungsgemäße Konusform des Rotors, der gegenüber der Membranfläche des als Stator wirkenden planaren Filtermittels angeordnet ist, wird vorteilhafterweise ein konstantes Schergefälle über der gesamten Filterfläche erzeugt, das die Filtrationsleistung kontrolliert und die Belagbildung (Passivierung) unterdrückt, so daß die für die Trennleistung wichtigen Eigenschaften des Filtermittels oder der Membran, beispielsweise Cut-off, Porengröße oder Oberflächeneigenschaften, aktiv zur Verfügung stehen und die zur Verfügung stehende Filterfläche gleichmäßig genutzt wird. Vorteilhafterweise wird durch die besondere Konusform des Rotors eine weitestgehende Schonung von biologisch aktiven Komponenten der Suspension, insbesondere von Zellen, erzielt.

Im Vergleich mit den bekannten Filtrationsvorrichtungen bzw. -technologien weist die Erfindung daher die folgenden Vorteile auf:

Im Gegensatz zu Spinfiltern, Sedimentern, Zentrifugen und Ultraschallseparatoren kann mit der erfindungsgemäßen Filtrationsvorrichtung unter Verwendung von Mikrofiltrationsmembranen eine vollständige Klärung der zu filtrierenden Suspension erzielt werden. Die Ernte-Produktlösung kann daher direkt weiterverarbeitet werden, indem sie beispielsweise einer Chromatographie direkt zugeführt wird.

Im Gegensatz zu bekannten Querstromfiltrationssystemen erlaubt die erfindungsgemäße Vorrichtung eine völlig unabhängige Wahl von Verweilzeit, Wandscherkraft und Transmembrandruck zur Optimierung der Trennleistung.

Im Gegensatz weiterhin zu anderen bekannten Rotationsfiltern mit Scheiben- oder Rührkernen ermöglicht die erfindungsgemäße Vorrichtung die Einstellung eines homogenen Scherfeldes über dem gesamten Querschnitt der Membran, wodurch sich eine gleichmäßigere Nutzung der zur Verfügung stehenden Filterfläche ergibt. Dieses gleichmäßige Scherfeld kann, wie oben ausgeführt, beispielsweise durch den konisch geformten Rotor in Verbindung mit dem planaren Filter erzielt werden.

Die besondere Hydrodynamik im System ermöglicht die Einstellung hoher Wandschubspannungen zur Prävention von Konzentrationspolarisation und Gelschichtbildung bei gleichzeitig niedriger Scherung im Kern der Spaltströmung, wodurch scherempfindliche Zellen geschont werden, da sie durch hydrodynamische Auftriebskräfte eher im Bereich niedriger Scherung gehalten werden.

Vorteilhafterweise kann der erfindungsgemäße hydrodynamische Ansatz insbesondere für die Produktabtrennung und -anreicherung mittels funktioneller Membranen, wie beispielsweise Affinitätsmembranen, verwendet werden und führt hier zu einer besseren Ausnutzung der Bindungskapazitäten durch gleichmäßige Durchströmung und wirkungsvolles Freihalten der Membranoberfläche.

Vorteilhafterweise ist die Laborversion der erfindungsgemäßen Filtrationsvorrichtung für Kleinfermenter ein autoclavierbares, unkomplexes System, das mittels eines Einphasenmagnetrührers betrieben werden kann und die Verwendung standardisierter, auf dem Markt erhältlicher Membranen ermöglicht. Ferner ist das System der

erfindungsgemäßen Filtrationsvorrichtung durch einfache Variation des Durchmessers oder durch Parallelanordnung scale-up fähig. Je nach Anwendungsbedarf kann ein System auch durch die serielle Anordnung mehrerer Filtrationsvorrichtungen gebildet werden. Bei einer Multistackbauweise ist es möglich, einen einzigen Antrieb für ein System aus mehreren Filtrationsvorrichtungen zu verwenden. Die Membranfläche und damit Leistungsfähigkeit kann auch mittels einer Doppelmembranapparatur vergrößert werden. Hierdurch werden vorteilhafterweise größtmögliche "Packungsdichten" erzielt.

Es hat sich herausgestellt, daß die erfindungsgemäße Filtrationsvorrichtung insbesondere für den Einsatz als Perfusionssystem in der kontinuierlichen Kultivierung tierischer Zellen, der Ernte von Batch-Kultivierungen tierischer Zellen und der integrierten Proteinabtrennung bzw. -aufreinigung unter Verwendung von modifizierten funktionellen Filtermembranen, wie z.B. Affinitätsmembranen, geeignet ist.

Eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung ist anhand der beigefügten Zeichnungen beschrieben, in denen

Fig. 1 eine Schemadarstellung im Querschnitt durch eine Querstromfiltrationsvorrichtung zeigt,

Die Figuren 2A und 2B eine als Doppelmembranzelle ausgelegte Filtervorrichtung gemäß der Erfindung zeigen, und zwar in Quer- als auch in Draufsicht,

Fig. 3 eine Rührzelle mit konischem Rotor zur absatzweisen Filtration zeigt,

Fig. 4 einen Leistungsvergleich der erfindungsgemäßen Vorrichtung mit konventionellen Systemen zeigt,

Fig. 5 einen Vergleich der Zellvitalität der erfindungsgemäßen Vorrichtung mit der Vitalität konventioneller Systeme bei gleicher Wandschubspannung zeigt,

Fig. 6 eine Parallelanordnung mehrerer erfindungsgemäßer Filtervorrichtungen zeigt, und

Fig. 7 eine Seriellanordnung mehrerer erfindungsgemäßer Filtervorrichtungen zeigt.

Fig. 1 zeigt eine perspektivische, schematische Darstellung einer bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Filtrationsvorrichtung. Ein Zuführfluß 1 der zu filtrierenden Flüssigkeit oder Suspension tritt in den Spalt 2 mit der Spaltbreite s ein, wobei der Spalt 2 durch einen Rotor 3 und ein Filtermittel 4 definiert ist. Das Filtermittel 4 wird durch eine planare Filtermembran gebildet. Der Rotor 3 besteht aus einem zylinderförmigen Körper 5 und einem Konusabschnitt 6, dessen Spitze 7 zur Filtermembran 4 hin zeigt. Der Rotor 3 rotiert um seine Symmetrieachse 8. Infolge dieser Rotation entsteht aufgrund des Konusabschnitts 6 des Rotors 3 ein konstantes Schergefälle über der gesamten Filterfläche 9 des Filtermittels 4. Das erzeugte homogene Scherfeld über der Filterfläche 9 ist eine Funktion des Öffnungswinkels ϕ des Konus 6 in bezug auf die Filterfläche 9, des Abstandes s_0 der Konusspitze gegenüber der Filterfläche 9, der Spaltbreite s , die durch den Abstand zwischen Filterfläche 9 und Zylinderkörper 5 gebildet wird, sowie des Verhältnisses Spaltbreite zu Konusradius s/r . In einer bevorzugten Ausführungsform beträgt der Rotorradius 35 - 75 mm, der Abstand Kegelspitze Konus zu Membran s_0 ist variabel und liegt zwischen 0 und 5 mm, der Kegelwinkel ϕ des Rotors liegt zwischen 3° und 5° , vorzugsweise 4° . Ferner ist das Verhältnis Spaltweite s zu Rotorradius r (s/r) kleiner als 0,05. Die Flüssigkeit tritt in der bevorzugten Ausführungsform in axialer Durchtrittsrichtung 10 durch das

Filtermittel 4 durch und wird als Filtrat 11 quer zur Durchtrittsrichtung 10 entnommen. Das zurückgehaltene Retentat 12 fließt in senkrechter Richtung von der Filteroberfläche 9 weg ab. Als Membranen für das Filtermittel 4 kommen handelsübliche Filtermembranen sowie funktionelle Membranen wie beispielsweise Affinitätsmembranen, in Betracht. Die Größe des Rotors 3 und der Filterfläche 9 hängen von dem beabsichtigten Verwendungszweck sowie dem zu erzielenden Durchfluß, d.h. der zu erzielenden Filterleistung, ab. Derartige Filter können beispielsweise zur Erhöhung der Filterleistung in einem System parallel

angeordnet oder seriell als Stack angeordnet werden. Ferner muß die erfindungsgemäße Filtrationsvorrichtung nicht als Querstromfilter ausgelegt sein, es ist auch möglich, die zu filtrierende Lösung in axialer Richtung 10 der Symmetrieachse 8 dem Filtrationsmittel 4 zuzuführen. Dabei würde dann das Retentat 12 quer zur Zuführrichtung entnommen werden. Der Antrieb des Rotors 3 wird entsprechend dem Verwendungszweck gewählt. So kann der Rotor beispielsweise direkt über einen Elektromotor angetrieben werden oder als magnetodynamischer Rührer ausgelegt sein.

Die Fig. 2A zeigt eine Doppelmembranrührzelle mit einem Gehäuse 13, in dem ein Rotor 3 angeordnet ist. Der Rotor 3 besteht aus einem oberen und einem unteren Konusabschnitt 14, 15 derart, daß ein beidseitig nach außen gerichteter Doppelkonus entsteht. Beidseitig des als Doppelkonus ausgelegten Rotors 3 sind Filtermittel 16, 17 in dem Gehäuse 13 angeordnet, so daß zwischen der entsprechenden unteren und oberen Deckwand 18, 19 des Gehäuses 13 ein jeweils Raum 20, 21 zur Aufnahme des jeweiligen Filtrats 11_a und 11_b verbleibt. Ein oberer und unterer Stutzen 22 bzw. 23 ragt axialsymmetrisch in den durch das Gehäuse 13 gebildeten Raum hinein, wobei jeder Stutzen 22, 23 einen entsprechenden Deckel 24, 25 aufweist. In dem Deckel ist jeweils ein Lager 26 bzw. 27 zur axialen Aufnahme der Achse 28 des Rotors 3 vorgesehen. Im Bereich der Lagerstutzen 22, 23 weist der

Rotor 3 keine Konusform mehr auf, sondern ist entsprechend abgeflacht, da hier kein Scherfeld auf einer Membran 16, 17 erzeugt werden muß. Mit anderen Worten, der Konus 14, 15 hat im wesentlichen die Form eines Kegelstumpfes, da im Bereich der nach innen ragenden Stützen 22, 23 kein Scherfeld erzeugt werden muß, da hier keine Filtermembran vorhanden ist. Ferner ist in jedem Deckel 24, 25 des entsprechenden Stützens 22, 23 jeweils mindestens ein Retentatauslaß 12_o und 12_u vorgesehen, der seitlich von der Symmetrieachse seitlich versetzt ist.

Fig. 2B zeigt die Doppelmembranrührzelle in Draufsicht.

Diese umfaßt die äußere Wand des zylindrischen Gehäuses 13. Axialsymmetrisch dazu ist der Stützen 22 bzw. 23 angeordnet mit dem axialen Lager 26 bzw. 27 und dem Retentatauslaß 12_o bzw. 12_u. Die Zuführung 1 der zu klärenden Lösung bzw. Suspension erfolgt in dieser Ausführungsform in tangentialer Richtung, beispielsweise durch ein entsprechend ausgebildetes Zulaufrohr (nicht dargestellt).

Fig. 3 zeigt eine Rührzelle mit einem konischen Rotor 3 zur absatzweisen Filtration. Die Rührzelle umfaßt ein zylindrisches Gehäuse 30 mit einem konischen Rotor 3, der in dem Gehäuse 30 über dem planaren Filtermittel 4 angeordnet ist. Die Zuführung 1 der zu klärenden Suspension erfolgt in den freien Raum 31 der Rührzelle 30 oberhalb des Rotors 3. In der Rührzelle 30 ist eine Halterung 32 zur Halterung der Achse 33 des Rotors 3 angeordnet. Das Filtrat 11 wird in axialer Richtung der Rührzelle 30 entnommen, während das Retentat in den Raum 31 oberhalb des Rotors 3 zurückfließt. Sowohl die Vorrichtung gemäß der Fig. 2 als auch die Vorrichtung gemäß der Fig. 3 (Doppelmembranrührzelle und Rührzelle mit konischem Rotor) können mittels eines einfachen Labormagnetrührers angetrieben werden, wobei im Rotor Magnetkerne eingelassen sind.

Fig. 4 zeigt einen Leistungsvergleich der erfindungsgemäßen dynamischen Mikrofiltrationsvorrichtung mit

konventionellen Systemen. Dabei sind die Messungen der erfindungsgemäßen Vorrichtung mit kleinen Dreiecken, die einer BIOPEM-Einheit mit kleinen Vierecken und die einer konventionellen Querstromeinheit mit schwarzen ausgefüllten Kreisen gekennzeichnet (ebenso bei Fig. 5). Bei allen drei Vorrichtungen wird mit einer Wandschubspannung von 3 N/m^2 gearbeitet. Aufgetragen ist der drucknormierte Flux in Einheiten $1 \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{bar}^{-1}$ gegenüber der Zeit t in Stunden. Dabei ist zu beachten, daß der drucknormierte Flux logarithmisch dargestellt ist. Deutlich zu erkennen ist die Überlegenheit der erfindungsgemäßen Vorrichtung, die ein konstantes Verhalten, d.h. kein Leistungsabfall, über 3,5 Stunden aufzeigt. Mit anderen Worten, der Filtrationsfluß durch den Filter zeigt nach 3,5 Stunden keine Abschwächung. Demgegenüber ist deutlich zu erkennen, daß sowohl die BIOPEM-Filtrationseinheit als auch die bekannte Querstromeinheit einen exponentiellen Abfall zeigen. So weist die BIOPEM-Einheit nach 3 Stunden Standzeit weniger als 10 % der ursprünglichen Leistung auf, während die Querstromeinheit nach bereits einer Stunde nur noch geringen Durchfluß durch den Filter aufgrund von Clogging und Fouling aufweist.

Ein ähnliches Bild ist dem Leistungsvergleich der Fig. 5 zu entnehmen. Dargestellt in der Fig. 5 ist die Vitalität in % gegenüber der Zeit t in Stunden. Auch hier ist zu erkennen, daß die Vitalität bei der erfindungsgemäßen Vorrichtung einen konstanten Verlauf zeigt und nach 3 Stunden Betriebszeit keinen Abfall aufweist. Demgegenüber sinkt die Vitalität bei der Querstromeinheit von 90 auf 70 % in 4 Stunden, während bei der BIOPEM-Filtrationsvorrichtung nach 3 Stunden nur noch eine Vitalität von 40 % der Zellen vorliegt.

Weiterhin müssen zur Erzielung einer stabilen Filtratleistung und damit ausreichender Standzeiten in konventionellen Perfusionssystemen niedrige Flußraten gewählt werden. Dies macht den Einsatz großer Membranflächen notwendig, was ein Hauptkostenfaktor bei klassischen

Membranverfahren ist. Tabelle 1 zeigt die erreichbaren stabilen Fluxwerte für bekannte und die erfindungsgemäße Filtrationsvorrichtungen.

Tabelle 1

	Querstrom- einheit (Prostak, Millipore)	Internes Membranper- fusionsmodul	Erfindungs- gemäß beschriebene Vorrichtung
Flux [l·h ⁻¹ ·m ⁻²]	2 - 6	2 - 10	30 - 50

Fig. 6 zeigt die Parallelschaltung mehrerer, hier dreier, Filtervorrichtungen 40, 41 und 42, wobei jede Filtervorrichtung 40, 41 und 42 mit dem Zuführfluß 1 der zu filtrierenden Lösung oder Suspension eingangsseitig versorgt wird. Den Filtervorrichtungen 40, 41, 42 wird parallel das Filtrat 11 sowie das Retentat 12 entnommen. Durch eine derartige Parallelschaltung wird vorteilhafterweise die Gesamtmembranoberfläche des Systems vergrößert, wodurch eine höhere Filtrationsleistung erreicht wird. Durch eine entsprechende Anordnung der Filtrationsvorrichtungen 40, 41, 42 in einer Art Multistackbauweise kann weiterhin beispielsweise erreicht werden, daß die Rotoren (nicht dargestellt) der Filtrationsvorrichtung 40, 41 und 42 von einem gemeinsamen Antrieb angetrieben werden. Weiterhin ist es möglich, die parallelgeschalteten Filtrationsvorrichtung beispielsweise in einem gemeinsamen Gehäuse anzuordnen, um mittels einer modularen Bauweise die Konstruktionskosten zu senken.

Fig. 7 zeigt eine serielle Anordnung mehrerer Filtrationsvorrichtungen 40, 41, 42, wobei der Zuführfluß 1 der ersten Filtrationsvorrichtung 40 zugeführt wird. Das sich ergebende Filtrat 11₁ der ersten Stufe wird als Zuführfluß zur zweiten Filtrationsvorrichtung 41 verwendet. Entsprechend wird das Filtrat 11₂ der zweiten Stufe der

Filtrationsvorrichtung 41 als Eingang zur dritten Filtrationsvorrichtung 42 benutzt, die ein Filtrat 11₃ der dritten Stufe abgibt. Die entsprechenden Filtrationsvorrichtungen 40, 41, 42 geben jeweils ein Retentat 12₁, 12₂ und 12₃ ab. Derartige serielle Anordnungen mehrerer Filtrationsvorrichtungen sind beispielsweise dann sinnvoll, wenn jede Filtrationsvorrichtung 40, 41, 42 mit einem speziellen, von den anderen verschiedenen Filtermittel ausgestattet ist. Demzufolge, wenn beispielsweise der Zuführfluß die Komponenten A, B, C und Reststoffe L enthält, kann eine stufenweise Filtrierung dergestalt durchgeführt werden, daß das Filtrat 11₁ der ersten Stufe geklärt ist und die Komponenten A, B und C enthält, das Filtrat 11₂ der zweiten Stufe nur noch Komponenten A, B und das Filtrat 11₃ der dritten Stufe nur noch Komponenten A enthält. Entsprechend enthält dann das Retentat 12₃ der dritten Stufe nur noch Komponenten B und das Retentat 12₂ der zweiten Stufe demzufolge nur noch die Komponenten C, während das Retentat der ersten Stufe die Reststoffe L enthält. Infolgedessen kann das dreistufige Beispiel eine vollständige Trennung des Gemischs A, B, C und L in reine Komponenten A, B und C erreichen.

Bezugszeichenliste

1	-	Zuführfluß
2	-	Spalt
3	-	Rotor
4	-	Filtermittel
5	-	Körper
6	-	Konusabschnitt
7	-	Spitze
8	-	Symmetrieachse
9	-	Filterfläche
10	-	Durchflußrichtung
11	-	Filtrat
11o	-	Filtrat
11u	-	Filtrat
11i	-	Filtrat
11 ₂	-	Filtrat
11 ₃	-	Filtrat
12	-	Retentat
12o	-	Retentat
12u	-	Retentat
12 ₁	-	Retentat
12 ₂	-	Retentat
12 ₃	-	Retentat
13		Gehäuse
14		oberer Konusabschnitt
15		unterer Konusabschnitt
16		Filtermittel
17		Filtermittel
18		Deckel oben
19		Deckel unten
20		Filtratraum oben
21		Filtratraum unten
22		Stutzen oben
23		Stutzen unten

24		Deckel oben
25		Deckel unten
26		Lager oben
27		Lager unten
28		Achse
30		Gehäuse Rührzelle
31		Rührzellenraum
32		Halterung
40	-	Filtrationsvorrichtung
41	-	Filtrationsvorrichtung
42	-	Filtrationsvorrichtung

s	-	maximale Spaltbreite
s _i	-	Abstand Konusspitze - Filterfläche
r	-	Radius
V	-	Vitalität
F	-	Drucknormierter Flux
A	-	Komponenten
B	-	Komponenten
C	-	Komponenten
L	-	Reststoffe

Schutzansprüche

1. Filtrationsvorrichtung mit einem durchströmten Filtermittel (4), dadurch gekennzeichnet, daß auf der Retentatseite des Filtermittels (4) ein Mittel (3) zur Erzeugung eines Scherfeldes angeordnet ist, das ein annähernd homogenes Scherfeld über den gesamten Querschnitt des Filtermittels (4) erzeugt.
2. Filtrationsvorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Mittel (3) zur Erzeugung eines Scherfeldes durch einen rotationssymmetrischen Rotor (3) mit einem radial nach außen zunehmenden Abstand zum Filtermittel (4) gebildet wird.
3. Filtrationsvorrichtung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der rotationssymmetrische Rotor durch einen konischen Rotor (3) gebildet wird, dessen Konusabschnitt (6, 14, 15) in Richtung zur Filtermembran angeordnet ist.
4. Filtrationsvorrichtung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Konusabschnitt (14, 15) als Kegelstumpf ausgebildet ist.
5. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 - 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Filtermittel (4) eine planare Filterfläche (9) aufweist.
6. Vorrichtung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Verhältnis der maximalen Spaltweite s zwischen Filterfläche (9) und Rotor (3) zu Rotorradius r kleiner als 0,2 ist.
7. Vorrichtung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Konuswinkel (Φ) des

Konusabschnitts (6) im Bereich von $< 12^\circ$, vorzugsweise bei $3 - 4^\circ$ liegt.

8. Vorrichtung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Konuswinkel (Φ) des Rotors (3) ca. 4° beträgt.

9. Vorrichtung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß der Abstand Kegelspitze Rotor (3) zur Filterfläche (9) $< 5\text{mm}$.

10. Vorrichtung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Rotordurchmesser des Rotors (3) 70 - 150 mm beträgt.

11. Vorrichtung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Vorrichtung als Querstromfilter betrieben wird.

12. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 - 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Vorrichtung mit axialem Retentatauslaß betrieben wird.

13. Vorrichtung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß der konische Rotor (3) eine axiale Bohrung zur Abführung des Retentats aufweist.

14. Vorrichtung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß der konische Rotor (3) hohl ist und dessen Oberfläche als Filter ausgebildet ist.

15. Vorrichtung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Filtermittel (4) durch Affinitätsmatrizes, insbesondere eine oder mehrere Affinitätsmembranen, auf der Basis von Mikrofiltrationsmembranen gebildet wird.

16. Filtrationssystem unter Verwendung einer Filtrationsvorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 15,

dadurch gekennzeichnet, daß die Filtrationsvorrichtungen hintereinandergeschaltet sind.

17. Filtrationssystem unter Verwendung einer Filtrationsvorrichtung nach einem der Ansprüche 1 - 15, dadurch gekennzeichnet, daß mehrere Filtrationsvorrichtungen parallel geschaltet sind.

Fig. 1.

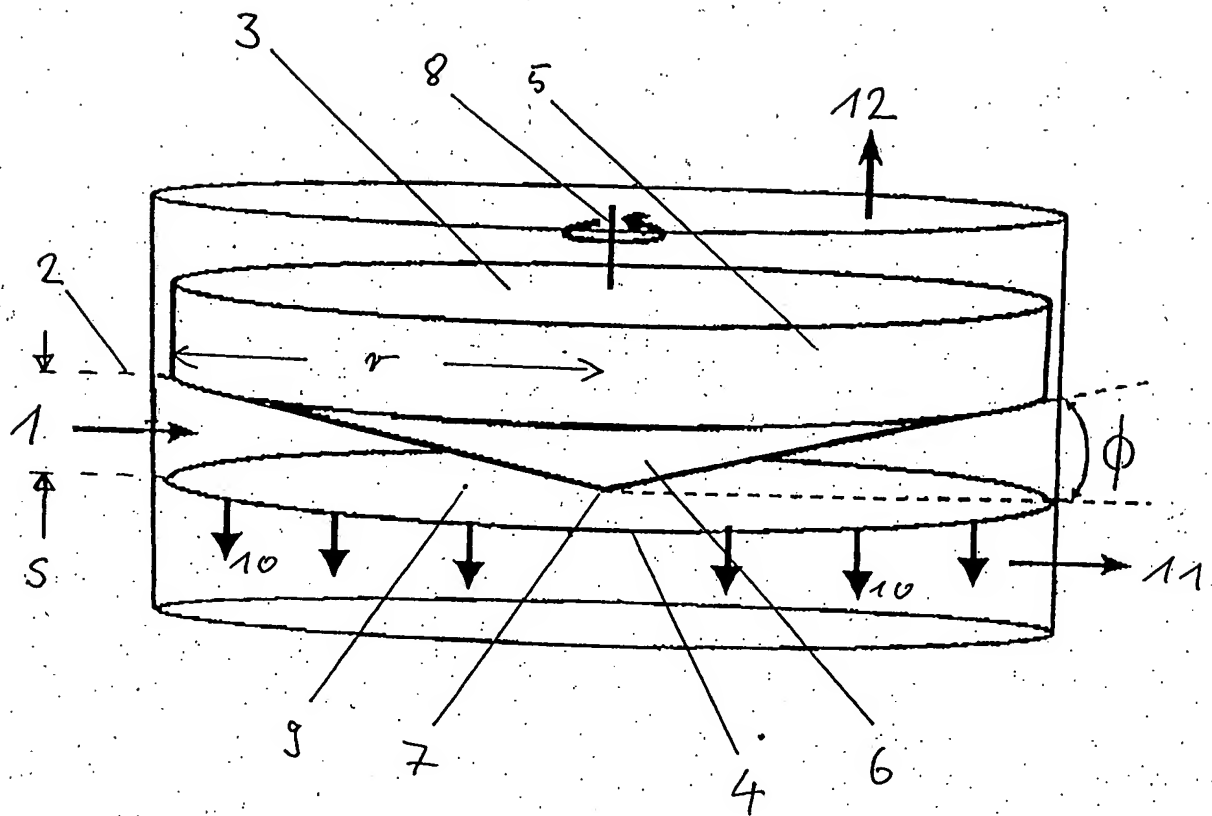


Fig. 2 A

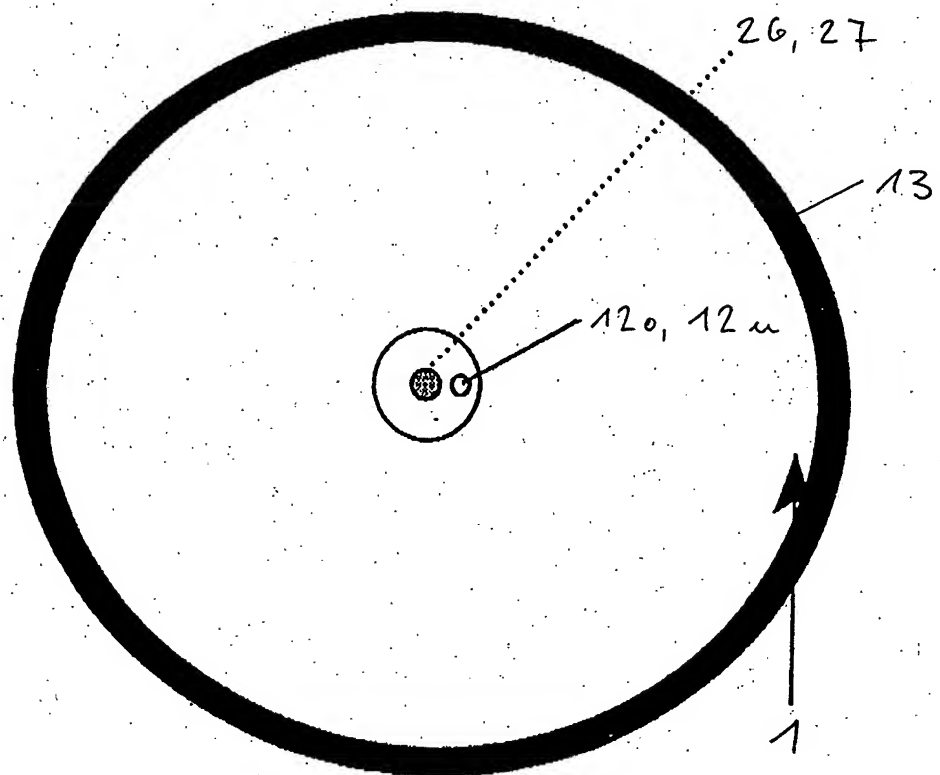
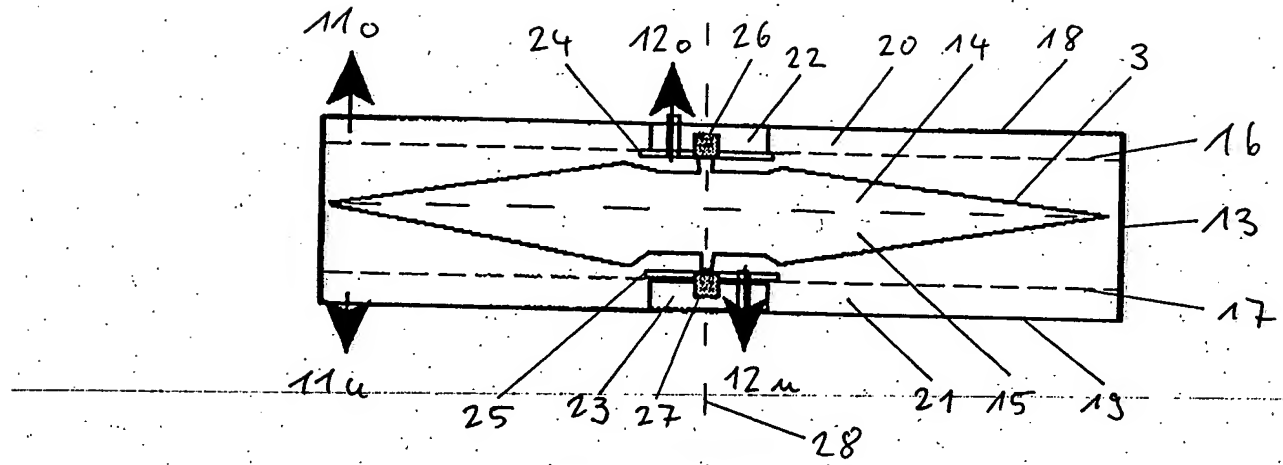


Fig. 2 B

2845-95

Fig. 3

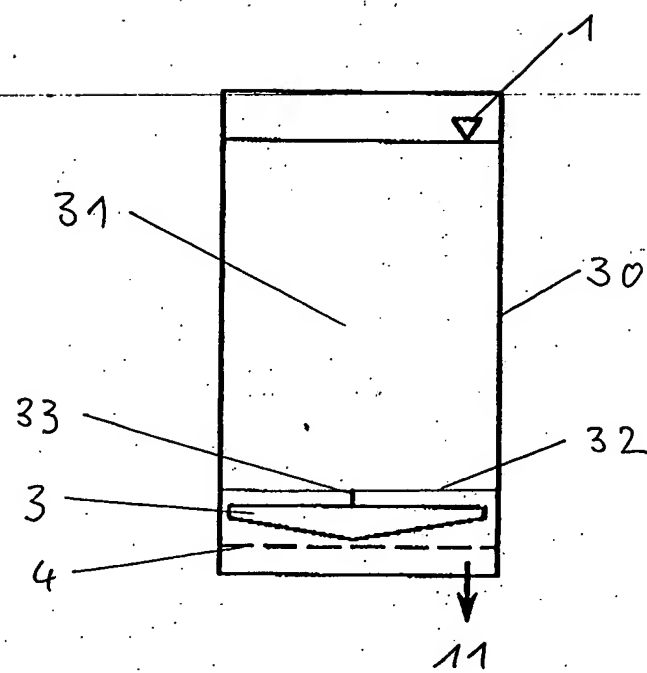


Fig. 4

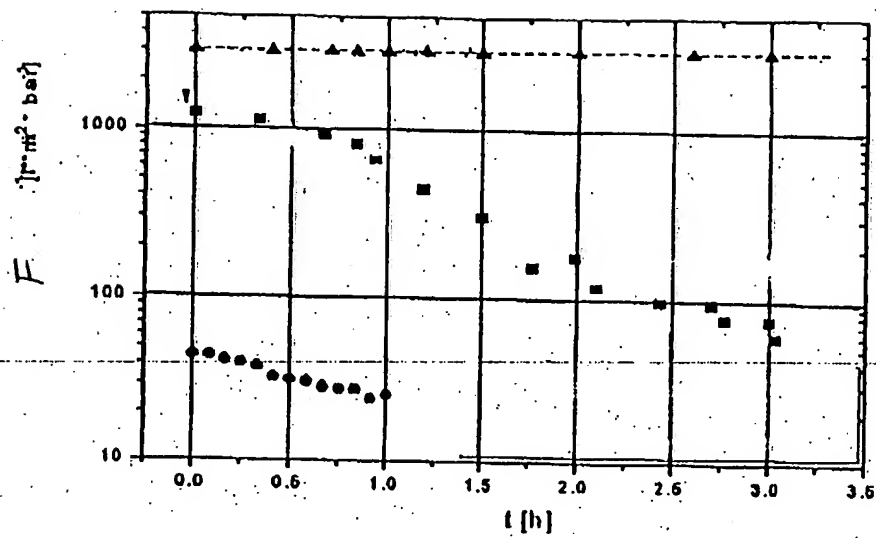


Fig. 5

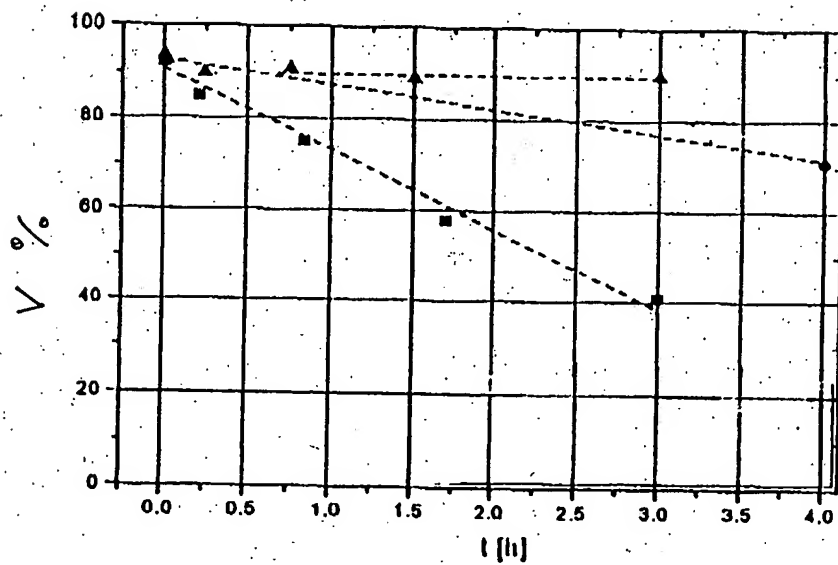
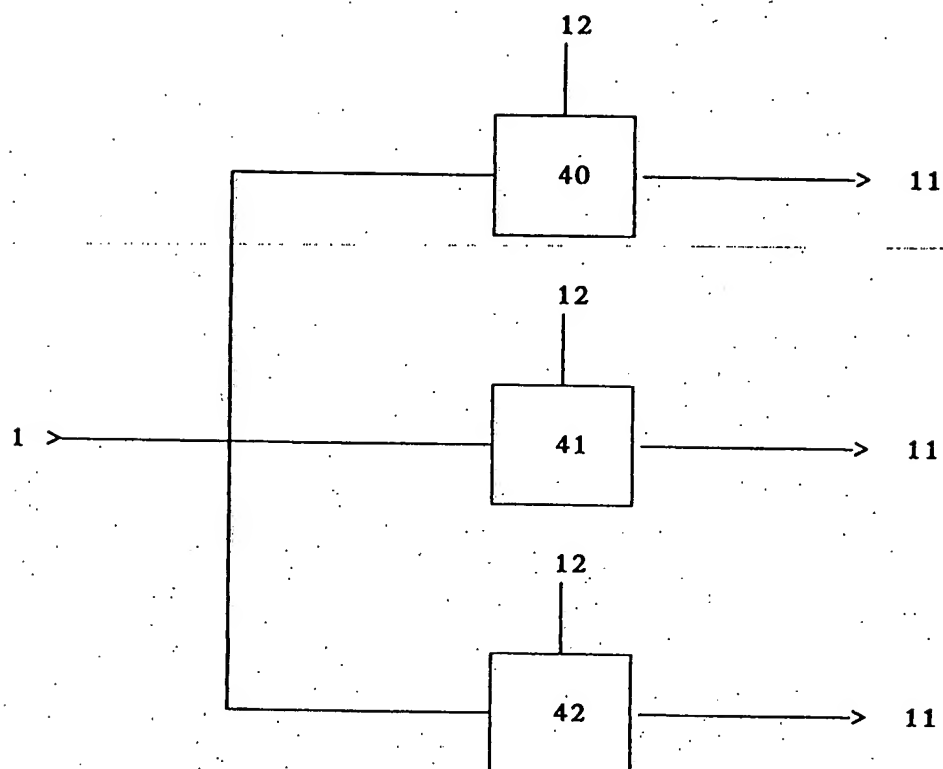
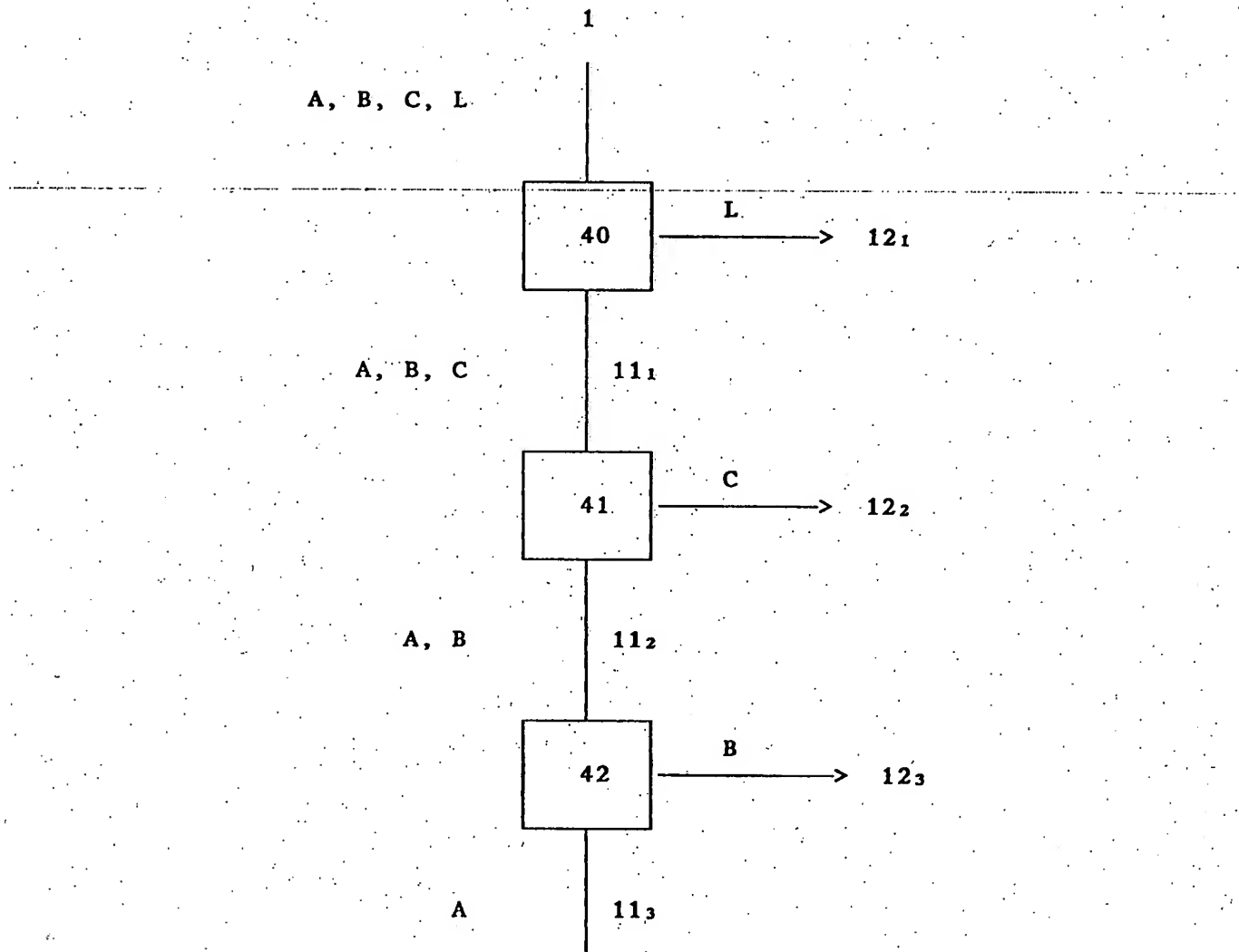


Fig. 6



2015-96

Fig. 7



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☒ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.